Aus dem Pathologischen Institut der Universität Würzburg
Vorstand: Professor Dr. H. Groll

Neuere Ergebnisse über das Shwartzman-Phänomen: Literaturbericht, eigene Arbeitshypothese und Vorversuche.

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der Doktorwürde

verfaßt und der

Hohen Medizinischen Fakultät

der

Julius-Maximilians-Universität zu Würzburg

vorgelegt von

Wolfgang Nitsche

aus Chemnitz.

1939

Buchdruckerei Richard Mayr, Würzburg.

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität Würzburg.

Referent: Dozent Dr. med. Erich Müller.

Meinen Eltern in Dankbarkeit gewidmet!

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41543516_0056

Inhaltsübersicht.

I. Die Erscheinung der lokalen Hautblutung als Reaktion auf Bakterienfiltrate nach Arbeiten der ersten Berichterstatter:
   a) Shwartzman,
   b) Sanarelli,
   c) Hanger.

II. Literaturbericht. Stand der Untersuchungen über das S.S.H.-Phänomen.
   a) Die Primäerscheinung (die hautvorbereitende Wirkung).
   b) Der Auslösungsmechanismus der Blutung.
   c) Hemmende Einflüsse auf den Auslösungsmechanismus und Desensibilisierung.
   d) Passive Übertragung.
   e) Die Chemie des Filtrates.
   f) Shwartzmanblutungen an anderen Organen.
   g) Das histologische Bild.
   h) Weitere Beobachtungen zum Shwartzman-Phänomen.

III. Shwartzman-ähnliche Reaktionen.
   a) An der Arthusquaddel sekundär zu erzielende Veränderungen.
   b) Die umgekehrte Arthusquaddel mit Sekundärerscheinungen.

IV. Theorien des Shwartzmangeschehens.
   a) Shwartzman,
   b) Hanger,
   c) Apitz.

V. Eigene Arbeitshypothese und Fragestellung.
   a) Arbeitshypothese.
   b) Verlauf eines normalen Shwartzmanversuches in verschiedenen Zeitabschnitten.
   c) Fragestellung und Versuche.
      1. Mikroskopisches Bild der Blutung in die gestaute Primärquaddel.
      2. Kolloidauslösung des Shwartzman-Phänomens.
      3. Prüfung der Kapillardurchlässigkeit nach Menkin.
      4. Verhalten von Stärke im Organismus und Gewebe.
      5. Shwartzman-Versuch an der Cornea.
      6. Shwartzmanäquivalent am blutleeren Ohr.
      7. Kolloidauslösung der Blutung in der Arthusquaddel.
      8. Versuch am umgekehrten Arthus.
      9. Frage nach einem Reaktionskörper.
      10. Shwartzman-Reaktion am leukocytenfreien Tier.

I. Die Erscheinung der lokalen Hautblutung als Reaktion auf Bakterienfiltrate nach Arbeiten der ersten Berichterstatter.

Im Jahre 1928 veröffentlichte G. Shwartzman eine Arbeit über eine von ihm gefundene und später nach ihm benannte Erscheinung: Ein neues Phänomen mit Hautreaktion bei Typhusfiltraten. Präpariert man eine Hautstelle durch eine intracutane Injektion mit Typhuskulturfiltrat und spritzt man nach 24 Stunden ein gleiches Filtrat intravenös, so erhält man 4—5 Stunden später an der vorbehandelten Hautstelle eine schwere Reaktion mit Haemorrhagie und Nekrose, die ohne intravenöse Reinjektion ausbleibt.

In weiteren Arbeiten ergänzt Shwartzman seine Beobachtungen. Die hautpräparierende Wirkung durch die intracutane Injektion ist flüchtig und sie bedarf einer Vorbereitungszeit: sie tritt frühestens nach 2 Stunden auf, erreicht ihre stärkste Wirksamkeit nach etwa 24 Stunden, um nach 48 Stunden fast völlig wieder abgeklungen zu sein.

Es wurden in der Folgezeit noch eine Reihe weiterer Kulturfiltrate mit den gleichen Eigenschaften angegeben; sie besitzen die Fähigkeit, „shwartzmanpositiv" zu wirken in mehr oder weniger starkem Maße. Diese Filtrate sind: Coli, Paraytyphus A und B, Gärtner, Dysenterie Y und X, Shiga, Flexner, 5 nichthämolytische Streptokokkenstämme von rheumatischen Kranken, 1 Streptokokkus-viridansstamm, 1 hämolytischer Streptokokkenstamm, Pneumokokken 1, 2 und 3 und zahlreiche Meningokokkenstämme.

Diese Filtrate mit der Fähigkeit die Haut vorzubereiten wirken auch alle — auf dem Blutwege gegeben — blutungsauslösend, und zwar nicht etwa spezifisch, so daß man zur Hautvorbereitung und zur Auslösung der Blutung homologe Filtrate verwenden muß, sondern unspezifisch: Die Blutung ist nach der Hautvorbereitung mit einem Filtrat mit jedem der anderen Filtrate auszulösen, die hautvorbereitende Wirkung besitzen.

Diese shwartzmanpositiven Kulturfiltrate können nun interessanterweise in Hinsicht auf das Hautvorbereitungsvermögen neutralisiert werden, und zwar durch Immunseren. Sie haben dann die Fähigkeit der Hautvorbereitung verloren, nicht aber das Vermögen, intravenös gespritzt die Blutung auszulösen. Zum Neutralisieren der Filtrate sind nur homologe Seren zu verwenden, nicht aber heterologe, dieser Neutralisierungsprozeß ist also spezifisch; z. B. kann ein

Typhusfiltrat nur durch ein Typhusserum neutralisiert werden, nicht aber durch ein Streptokokken-, Coli- oder anderes Serum. Die Antigen-Antikörperpräcipitate, die bei der Neutralisation in vitro entstehen, haben also nur blutungsauslösende Wirkung, nicht aber hautvorbereitende; diese Fähigkeit ist mit der Neutralisation verloren gegangen.

Das Aussehen einer zur Hautblutung vorbereiteten Hautstelle ist sehr verschieden. Es ist möglich, daß makroskopisch eine Veränderung gegenüber der normalen Haut nicht wahrnehmbar ist, es kann aber auch eine heftige Rötung und Schwellung eintreten. Im allgemeinen liegt der Grad der vorbereitenden oder primären Hautreaktion zwischen diesen beiden Extremen. Shwartzman betont dabei, daß zwischen dem Grade der primären Reaktion und der ausgelösten Blutung ein Zusammenhang nicht besteht, es kann zum Beispiel auch an makroskopisch nicht veränderter Haut zu schweren Blutungen kommen.

Das Wesen der Hautvorbereitung glaubt Shwartzman in einer durch Bakterientoxin gesetzten latenten Schädigung des Gewebes sehen zu können, die ohne eine intravenöse Filtratverabreichung latent bleibt und erst bei der intravenösen Reinjektion im Sinne schwerer hämorrhagischer Nekrosen lokal manifest wird. Shwartzman erhebt den Anspruch, auf diese Weise die Ektotoxinbildung von Bakterien erwiesen zu haben, die bisher nicht als Ektotoxinbildner bekannt waren.

In der Literatur wird häufig von einem S.S.H.-Phänomen anstatt von einem Shwartzmanphänomen gesprochen. Es heißt das Sanarelli-Shwartzman-Hanger-Phänomen, da zwei weitere Forscher unabhängig voneinander analoge Blutungsreaktionen nach Bakterienfiltraten beschrieben.

Im Jahr 1924 hat Sanarelli eine Arbeit über experimentelle Cholera veröffentlicht, in der er eine unspezifische Blutungsreaktion beschreibt: Spritzt man Kaninchen intravenös eine nicht tötliche Menge Choleravibrionen und 24 Stunden später eine kleine Menge Colitoxin ebenfalls intravenös, so tritt sofort oder nach Stunden eine Allgemeinerscheinung auf, die uns hier weniger interessiert. Daneben kommt es aber zu einer heftigen Reaktion: Am Peritoneum, an der Blase und den Ureteren tritt eine Lösung des Epithels ein (Epithalaxie), und an Stellen, an denen sich Choleravibrionen angesiedelt haben, kommt es zu heftigen Hämorrhagien. Die intravenöse Colitoxingabe kann nach Sanarellis Angaben auch durch eine Injektion von Colibazillen oder Staphylokokken in die Wand der Appendix oder des Cökums ersetzt werden.

Ungefähr zur gleichen Zeit wie Shwartzman beschrieb Hanger sein Blutungsphänomen. Er sagt, daß Kaninchen natürlicherweise gegen gramnegative Bakterien eine Allergie besitzen. Es wäre vielleicht besser, an Stelle Allergie Parallergie im Sinne einer Antigenverwandtschaft zu sagen. Ist diese Allergie (Parallergie) nicht vorhanden, so kann sie durch eine intravenöse Injektion von Bakterium Lepisepticum, einen Erreger aus der Nasenflora der Kaninchen, hervorgerufen werden. Diese allergi-

sierten Tiere bekommen schon nach intravenöser Injektion kleiner Filtratmengen Allgemeinerscheinungen und Schock, während nicht allergische Tiere 15 ccm und mehr Filtrat reaktionslos vertragen. Eine gleiche Wirkung wie mit Filtraten hat Hanger mit Bakterienaufschwemmungen und mit indischer Tusche erzielt. Setzte er nun wenige Stunden vor der intravenösen Injektion eine örtliche Injektion mit Filtrat oder mit Bakterienaufschwemmung, so wurde die dann entstehende, zunächst nur schwache Reaktion im ungünstigen Sinne beeinflußt; es traten Hämorrhagien auf und in schweren Fällen Nekrosen.

Auch Hanger betont, daß diese Reaktion nicht spezifisch ist. Die Blutungsreaktion soll umso stärker auftreten, je stärker die Reaktion auf die intracutane Injektion ausfällt, also je höher die Allergie des Tieres ist.

II. Literaturbericht. Stand der Untersuchungen über das S.S.H.-Phänomen.

a) Die Primärerscheinung.

In der Literatur wird nun in jüngerer Zeit über eine Reihe weiterer shwartzmanpositiver Noxen berichtet: von Aitoff, Dion und Dobkewitsch über einen besonderen Dysenteriestamm von Neugeborenen, von Bock über Hefefiltrat, von Boquet über Pasteurellakulturen, von Bordet über Tuberkulin — es ist dies aber nur wirksam, wenn die Versuchstiere eine tuberkulöse Infektion durchgemacht haben —, von Cohn werden Gonokokken, von Shwartzman ein bestimmtes Tuberkulin O. T. oder Tuberkulinkulturfiltrat und von Plaut ein Pallida-Filtrat angegeben, das allerdings erst dialysiert werden muß, um wirksam zu werden.

Daß an Stelle der Kulturfiltrate auch die Bakterien selbst wirksam sein können, ging ja schon aus der Arbeit Sanarellis hervor, der die Blutung an den Ansiedlungsstellen der Choleravibrionen erhielt. Die Wirkung des Cholerafiltrates wurde von Gratia und Linz beschrieben. Schon Hanger hatte neben Filtraten Bakterienaufschwemmungen benutzt. Auch Gratia und Linz (Pockenvaccine, Milzbrandbazillen), Moritz (Bakterien aertrycke = Breslau), Horster und Müller (Coli und Staphylokokken) und Plaut berichten, daß an Stelle der Filtrate lokale Infekte wirksam sein können.

Neben der Feststellung, daß nicht nur Filtrate, sondern auch Bakterien selbst die umstimmende und vorbereitende Wirkung lokal hervorrufen können, erfuhr der Kreis der vorbereitenden hautwirksamen Stoffe noch eine weitere wesentliche Erweiterung. Bordet berichtet, daß auch nichtbakterielle Stoffe die Fähigkeit der Hautpräparation besitzen, so z. B.: Pepton, Milch, Talkum, Vaseline. Auch Gratia und Linz berichten, daß sie die Haut mit einem nichtbakteriellen Stoff (Ricin) vorbereiten konnten, ja, nach ihren Angaben erhielten sie die

Blutung sogar an traumatisch geschädigter Haut (Enthaarungsbeschädigung). In allen diesen Fällen wurde die Blutung dann aber nur mit einem Filtrat ausgelöst; dieses ist für unsere Vorstellungen vom Mechanismus der Shwartzman-Reaktion von wesentlicher Bedeutung, wie weiter unten ausgeführt werden wird.

In einigen Fällen wird berichtet, daß sich die Blutung nicht nur auf das vorbereitete Gewebe beschränkt, sondern auch in den regionären Lymphknoten auftritt (Ecker, E., Koplick, Müller und Horster). Dies ist sicher mit einer Vorbereitung dieser Lymphdrüsen durch den frühen Abtransport der Filtrate aus der behandelten Haut zu erklären.

Eine Verstärkung der Hautvorbereitung soll nach Cassuto zu erzielen sein, wenn die Haut vor der intracutanen Injektion mit permeabilitätssteigernden Mitteln vorbehandelt wird; als solche werden Urethan, Bouillon und Antivirus genannt. Eine Abschwächung soll eintreten, wenn mit Hodenextrakt vorbehandelt wird. Von Bier wird dagegen berichtet, daß bei gleichzeitiger intracutaner Injektion von Filtrat und Hodenextrakt die Wirkung des Filtrates in bezug auf die Hautvorbereitungsfähigkeit gesteigert wird. Dieser Hodenextrakt wurde deshalb zu den Versuchen verwendet, weil ihm von den Verfassern eine gefäßwirksame Eigenschaft im Sinne einer Steigerung der Gefäßdurchlässigkeit zugeschrieben wird.

Die intracutane Vorbereitung durch eine vasale Vorbereitung zu ersetzen, versuchten Shwartzman und Alechinsky. Shwartzman kann die Vorbereitung des Kaninchenohres durch intravenöse Injektion in das Ohr dann erreichen, wenn er gleichzeitig mit der Injektion eine Hitzehyperämie von 45—55 Grad wirken läßt oder in das abgeklemmte Ohr neben dem Filtrat Hodenextrakt gibt. Alechinsky machte das Ohr blutungsempfänglich, wenn er in das gestaute Ohr Filtrat intravenös spritzte und die Stauung 6 Stunden liegen ließ. Die Blutung tritt dann im ganzen gestauten Bezirk ein, wenn die intravenöse Auslösungsinjektion nach 24 Stunden gemacht wird. Diese Beobachtung überrascht etwas, da bisher immer wieder betont wurde, daß nur eine intracutane Anwendung die Vorbereitung bewirken könne und daß bei vasaler Vorbereitung eine Blutungsreaktion nicht erfolgen könne, ja, daß man damit sogar, wie wir später sehen werden, eine Desensibilisierung erhält. Uns will es scheinen, als ob durch diese Handlungen ein Austritt des Filtrates aus den Gefäßen in das Gewebe erreicht wird, also auf einem langen Umweg das gleiche erzielt wird wie mit einer intracutanen Injektion. Sowohl eine Hyperämie als auch eine längere Stauung schaffen eine starke Wanddurchlässigkeit der Gefäße des betreffenden Bezirkes, so daß hier das intravasal gespritzte und durch Stauung festgehaltene Filtrat frühzeitig aus dem Gefäß austreten und nun gleichsam von „innen her" intracutan wirken kann. Von Bedeutung ist dabei natürlich die durch die Stauung erzielte stundenlange Gefäß-

sperre, die das Filtrat in einem eng umschriebenen Gefäßbezirk festhält; bei Übertritt in die allgemeine Zirkulation würde, wie betont, eine Desensibilisierung erfolgen.

b) Der Auslösungsmechanismus der Blutung.

Alle beschriebenen neugefundenen Filtrate oder Bakterienaufschwemmungen besitzen außer Pockenvaccine, die nur hautvorbereitend wirkt, auch das Vermögen, die Blutung auszulösen. Nachdem wir nun gesehen haben, daß die Hautvorbereitung auch durch nichtbakterielle Stoffe (Pepton, Milch, Ricin) möglich ist, erhebt sich die Frage, ob es neben diesen bakteriellen Stoffen auch nichtbakterielle gibt, die das Vermögen der Blutungsauslösung besitzen. Eine Ausnahmestellung der Antigen-Antikörperpräcipitate hatten wir schon gesehen; sie können wohl eine Blutung auslösen, wie Shwartzman mitteilte, aber nicht das Gewebe zur Blutung präparieren.

Nun berichtet Sickles, daß er die Hautblutung mit großen Mengen Agar auslösen konnte, natürlich bei intravenöser Verabreichung. Shwartzman bestätigte diese Angabe. Ob Hanger neben der Allgemeinerscheinung auch Hautblutungen mit chinesischer Tusche erzielte, geht aus seiner Arbeit nicht ganz klar hervor. Freund und Wilson konnten die Blutung mit Stärke und Agar auslösen. Sie sprechen die Vermutung aus, daß Kolloide mit einer Teilchengröße über 3 $\mu\mu$ Auslösungsvermögen besitzen. Die Tatsache der Stärke- und Agarauslösung konnte von Horster und uns bestätigt werden. Auch Albus konnte die Blutung mit Stärke auslösen. Shwartzman teilt in einer Arbeit mit, daß er mit indischer Tusche, Gummitragant, kristallinischem Eieralbumin, normalem Pferdeserum und Nitroglycerin keinerlei Effekt erzielen konnte.

Die auslösende Blutung im vorbereiteten Hautbezirk erreichte Frisch, wenn er die intravenöse Filtratinjektion durch eine intraperitonale ersetzte.

c) Einfluß auf den Auslösungsmechanismus und Desensibilisierung.

Der Einfluß permeabilitätssteigernder Mittel (Urethan, Bouillon, Hodenextrakt) wie ihn Cassuto und Bier erzielten, ist weiter oben geschildert. Nun war es schon Hanger aufgefallen, daß eine lokale Reinjektion von Filtrat in eine vorbehandelte Stelle keine Reaktion auslösen konnte. Burnet erhielt das gleiche negative Resultat, wenn er neben dieser doppelten Injektion auch noch intravenös Filtrat spritzte; er glaubte damit eine lokale Desensibilisierung gefunden zu haben. Klein konnte dann zeigen, daß er die Reinjektion in die Hautstelle auch mit anderen Mitteln — unter anderem auch physiologischer Kochsalzlösung — ausführen konnte, wobei die Blutungsreaktion bei intra-

venöser Injektion auch dann ausblieb. Selbst mit einer einstündigen Kompression und dadurch bedingten Ischämierung der präparierten Hautstelle konnte er die Blutung verhindern. Er schloß daraus, daß das blutungsverhindernde Moment in allen diesen Fällen wohl die Gefäßsperre, also der Abschluß der vorbereiteten Stelle von der Durchblutung sei. Kielanowski und Selzer fanden, daß die Blutung ausblieb, wenn sie die vorbereitete Stelle massierten oder mit Wärme behandelten. Spritzten sie zusätzlich Adrenalin oder Histamin in die vorbereitete Haut, so blieb an dieser Stelle auch nach der intravenösen Injektion ein anämischer Herd bestehen, während das umliegende vorbereitete Gewebe die Blutungsreaktion zeigte. Es kann sich auch in diesem Fall um eine Gefäßsperre im Sinne Kleins handeln. Zusammenfassend scheint es sich hier also um die Tatsache zu handeln, daß eine mechanische lokale Blutsperre im vorbereiteten Bezirk die intravenöse Injektion unwirksam macht, was ja gar nicht verwunderlich ist! In gleicher Weise scheinen Wärme und Massage zu wirken; vielleicht läßt hier die erhöhte Strömungsgeschwindigkeit einen ausreichenden Einfluß (der ja im übrigen nur sehr kurzfristig wirksam ist) des intravenösen Filtrates auf die vorbereiteten und belasteten lokalen Gefäße nicht zur Geltung kommen.

Eine wirkliche Desensibilisierung erhielten mehrere Autoren (Plaut, Groß, Burnet, Ogata), wenn sie gleichzeitig mit der intracutanen Vorbereitung Filtrat intravenös spritzten; es fand sich auch dabei keinerlei Spezifität, es konnten sich also verschiedene Filtrate vertreten. Ogata beschreibt die Desensibilisierung, wenn er 4 Stunden vor bis 2 Stunden nach der Hautvorbereitung Filtrat intravenös verabreicht. Plaut berichtet, daß frühestens 12 Tage nach einer solchen Desensibilisierung wieder eine schwache Blutungsreaktion auszulösen sei; nach 5 Wochen reagierten die Tiere wieder stark positiv. Es liegen in dieser Hinsicht also ähnliche Verhältnisse wie bei der Allergie vor.

Bei der intraperitonealen Auslösung machte Frisch die Erfahrung, daß er die Reaktion über das Peritoneum nicht auslösen konnte, wenn er öfters Filtrat ins Peritoneum verabreichte, die Auslösbarkeit auf dem Blutweg blieb aber bestehen; er deutet das in dem Sinne, daß eine Immunität des Bauchfells durch die Behandlung mit Filtrat eingetreten sei.

d) Passive Übertragung.

Über Versuche, eine passive Übertragung des Phänomens der lokalen Vorbereitung zu erzielen, berichten Gratia und Linz. Sie preßten vorbereitete Hautstückchen aus und erhielten mit diesem Preßsaft positive Resultate. Sie selbst erheben den Einwand, daß in den Hautstückchen noch wirksames Filtrat gewesen sein könne. Es ist dies also der Versuch, einen lokalen „Reaktionskörper", der bei der Hautvorbereitung entstehen könnte, nachzuweisen.

Gelungene Versuche, einen im Blut entstehenden hypothetischen und blutungsauslösenden Stoff durch Blutübertragung von einem shwartz-

manpositiven oder nur intravenös behandelten Tier auf ein hautvorbereitetes Tier zu übermitteln und so eine Blutung zu erzielen, liegen nicht vor; Bordet scheint in dieser Richtung Mißerfolge gehabt zu haben. Dies würde dafür sprechen, daß die Blutung durch den auslösenden Stoff (Filtrat, Agar) direkt oder durch den Abbauvorgang dieser Stoffe, der auch an den vorbereiteten Geweben angreifen könnte, ausgelöst wird.

e) Die Chemie des Filtrats.

Als wirksamen Faktor in seinem Filtrat fand Shwartzman einen Eiweißniederschlag, den er erhielt, wenn er das Filtrat mit gesättigtem Ammoniumsulfat versetzte; die klare Flüssigkeit, die den Rückstand bildete, hatte keine shwartzmanaktiven Eigenschaften.

Apitz fand die shwartzmanaktiven Eigenschaften in zwei verschiedenen Fraktionen des Kulturfiltrates; in einer sogenannten Nukleoproteinsubstanz, die immer shwartzmanaktiv sein soll. Sie wird durch Autolyse oder Extraktion der Bakterien gewonnen; in alkalischer Lösung wirke sie stärker. Die andere wirksame Substanz ist alkoholfällbar und biuretnegativ, sie sei sehr labil und nicht mit typspezifischen Kohlehydraten identisch, sie sei dialysierbar und wiederstehe der Verdauung durch Trypsin.

Bordet berichtet, daß Acetonextrakte aus Colifiltrat die gleiche Wirkung wie das ursprüngliche Filtrat besitzen, intravenös verabreicht werden durch diesen Extrakt Hämorrhagien am Respirationsapparat und der Tod beobachtet.

f) Shwartzman-Blutungen an anderen Organen.

Nicht nur an der Haut ließ sich die Blutungsreaktion erzeugen. Karsner, Ecker und Jackson erzeugten das Phänomen am Kaninchenmagen, Moritz und Morley an den Kniegelenken, Horster und Müller an der Appendix und am Pankreas. Gratia und Linz erhielten es am Hoden. Shwartzman scheint es an Leber und Nieren erzeugt zu haben, jedenfalls findet sich darüber in einer seiner Arbeiten eine Anmerkung. Gronchi bekam die Blutung an der Nebenniere, Pantonia an der Milz, Crascuto an der Conjunktiva. Chron erhielt nach intratrachealer Anwendung von Filtrat und folgender intravenöser Verabreichung hämorrhagische Entzündung am Lungengewebe.

g) Das histologische Bild.

Das mikroskopische Bild der Hautblutung wird in der Literatur von Shwartzman, Hanger, Kielanowski und Selzer, Apitz und Gerber beschrieben.

Shwartzman findet bei der Auslösung der Blutungsreaktion hauptsächlich Venenwandthromben, hyaline Gefäßentartung, Ödem, Gefäßrupturen und Infiltration des Gewebes mit Blut.

Hanger sieht neben einem allergischen Bild im Sinne einer Arthusquaddel besonders das Zerreißen von Gefäßkapillaren.

Gerber glaubt das Geschehen in den Blutungsherden auf Grund seiner Untersuchungen an 18 Shwartzman- und 6 Arthuskontrolltieren als eine unspezifische Entzündung ansprechen zu können; es ließen sich kleine Unterschiede zwischen dem morphologischen Bild des Shwartzman und des Arthus nachweisen, die nicht als allergisch anzusprechen wären.

Kielanowski und Selzer schreiben, daß sie Venenwandthromben, Ödem und Leukocytenansammlung schon als eine Folge der Hautpräparation finden, bei der Blutungsreaktion finde sich eine erhebliche Erweiterung der Kapillaren und eine Ruptur derselben, bisweilen fänden sich in den Endothelien Vakuolenbildungen. Die Grenze zwischen Blutungsherd und normalem Gewebe sei durch eine nekrotische Demarkation gegeben. In einer weiteren Arbeit berichten die gleichen Verfasser, daß die Blutung nicht durch eine Endothelschädigung, sondern eine maximale Dehnung der Kapillaren durch vermehrte Blutzufuhr zustande käme.

In der deutschen Literatur gibt Apitz die ausführlichste Beschreibung des histologischen Geschehens bei der Shwartzman-Reaktion, und zwar sowohl bei der Vorbereitung wie auch nach der Blutungsauslösung.

Bei der Primärreaktion unterscheidet er nach dem Filtrat, mit dem er sie hervorrief, zwei Typen: den Typhosustyp und den Lepisepticumtyp. Ersterer bietet das Bild einer akuten leukocytären unspezifischen Entzündung, letzterer habe keine Unterschiede gegenüber der von Gerlach geschilderten serumanaphylaktischen Hautreaktion.

Das Entscheidende an der Sekundärreaktion sei die schwere Schädigung der Gefäße in dem betroffenen Gebiet. Ihr Hauptsymptom sei die Blutung. Die Gefäßschädigung werde erkennbar an einer leukocytären Durchsetzung der Gefäßwand, einer häufigen Bildung parietaler Plättchenthromben, starker Dilatation der Gefäße sowie vereinzelt nachweisbarer Karyorrhexis und Verfettung der Endothelien.

Zusammenfassend kann man sagen, daß die Primärreaktion das Bild einer akuten Entzündung mit mehr oder weniger ausgeprägten Erscheinungen, die wir auch bei der allergisch bedingten Entzündung kennen, gibt, und daß bei der ausgelösten Blutung die schwerste Schädigung an den Gefäßen bzw. ihren Endothelien anzugreifen scheint. Hier finden sich Verfettung, Karyorrhexis, Vakuolenbildung in den Endothelien und darauf folgend Plättchenthromben, Leukocytenthromben und Venenwandthromben.

Ob die Durchlässigkeit der Kapillaren durch eine Schädigung ihrer Uferzellen verändert ist, untersuchten Bier und Planet nach einem von Menkin angegebenen Verfahren.

Menkin hatte beobachtet, daß in Entzündungsherden eine Anreicherung intravenös gespritzten Trypanblaus auftritt, daß also die Durchlässigkeit der Kapillarwandungen gesteigert sein muß. Nach Bier und Planet findet sich bei gleicher Methode nun bei der Shwartzman-Primärreaktion keine Steigerung der Kapillardurchlässigkeit, im Gegenteil die Primärherde bleiben heller als die übrige Haut. Nach der intravenösen Injektion soll nach ca. 3 Stunden eine plötzliche Steigerung der Kapillardurchlässigkeit eintreten. Burnet konnte bei gleichem Vorgehen dagegen keine Zunahme des Farbtones feststellen.

h) Weitere Beobachtungen bei der Shwartzman-Reaktion.

Wirksamer als auf flüssigen Nährböden gewachsene Kulturen waren nach Shwartzman und Groß Agarabschwemmungen. Es wurden von Shwartzman und Michailowski, Gratia und Linz und Apitz Versuche mit Tumoren gemacht. Gratia und Linz sahen Blutungen in das Tumorgewebe eines Meerschweinchensarkoms bei intravenöser Filtratgabe, Shwartzman und Michailowski sahen das gleiche bei einem sehr bösartigen Mäusesarkom, dessen Spontanheilung darauf erfolgte.

Apitz gelangen diese Blutungen bei dem Ehrlichcarcinom der Maus. Sie traten an Stellen im Tumor auf, wo dieser beginnenden Zerfall zeigte, nicht aber im nekrotischen Gebiet oder in jüngeren Tumorteilen. Apitz glaubt, die Epithelien des Tumors würden durch tumoreigene Zerfallsprodukte (Nekrohormone Casparis) vorbereitet und die Reaktion werde dann durch die im Blute entstehenden und kreisenden Reaktionskörper ausgelöst.

Eustatio und Mitarbeiter fanden bei starkem Ausfall der Blutungsreaktion eine Grundumsatzsteigerung.

Gratia und Linz machten Versuche, intracerebrale Blutungen zu erhalten mit Neurovaccine und Virus fixe, sie erhielten aber keine intracerebralen Blutungen, sondern solche in Magen, Darm und Lymphdrüsen. Lähmungen traten schon bei der Primärinjektion auf.

Moritz und Weir berichten über Versuche an den Nieren. Sie gaben eine intraarterielle Injektion in die linke Nierenarterie und spritzten später intravenös. Bei 12 von 24 Tieren erhielten sie einen positiven Ausfall der Blutungsreaktion in der rechten Niere und in anderen Organen, und nur in einem Fall fand sich ein schwach positiver Ausfall in der linken Niere.

Bock berichtet, daß der Auslösungserfolg verschieden ist, je nachdem man die intravenöse Injektion ins linke oder rechte Herz gibt. Vom

linken Herzen sei die Blutung schwerer auszulösen oder sie erfolge nur schwächer.

An Meerschweinchen wurde das Shwartzman-Phänomen von Gratia und Linz, Apitz und Horster und Müller ausgelöst. Letztere fanden, daß bei jungen Meerschweinchen die Reaktion mit Filtrat nur unregelmäßig zu erhalten ist; bessere Erfolge hatten sie bei älteren Tieren, besonders wenn sie Filtrate aus der eigenen Rachenflora der Tiere herstellten. Sie betonen dabei, daß es sich deshalb bei der Primärreaktion um gruppenspezifische Antigen-Antikörper-Reaktion der Haut handeln könne. Am besten läßt sich aber die Blutungsreaktion an Kaninchen auslösen; dies wird von allen Verfassern gesagt; es hat dies vielleicht seinen Grund darin, daß bei der Shwartzman-Reaktion eine allergische Erscheinung mitspielen wird, wofür das Kaninchen ja besonders geeignet erscheint. Hanger und Apitz betonen, daß die Blutungsreaktion nicht nur als eine Schädigung des Organismus zu betrachten sei; es finde sich an der Stelle der Vorbehandlung außer der Blutungsbereitschaft eine erhöhte Abwehrkraft des Organismus gegen bakterielle Infekte.

III. Shwartzman-ähnliche Reaktionen.

In einer Reihe von Arbeiten (Shwartzman, Apitz Müller und Horster, Albus u. a.) wird eine Blutungsreaktion bei der Arthusquaddel beschrieben. Es unterscheidet sich diese Blutung vor allem insofern von den anderen angegebenen, weil wir dabei sicher wissen, daß der hautvorbereitende Prozeß sicher ein allergischer ist. Der Auslösungsmechanismus ist der gleiche wie bei dem Shwartzman-Phänomen. Der Verlauf eines solchen Versuches ist folgender: anstatt mit Bakterienfiltrat zur Hautvorbereitung wird mit dem Antigen gearbeitet, gegen das das Tier vorher sensibilisiert ist; es entsteht dann also bei der intracutanen Injektion des Antigens (tierisches Serum) die Arthusquaddel. Nach einer Vorbereitungszeit kann nach ca. 24 Stunden in der Arthuspuaddel eine Blutung ausgelöst werden; wenn die Arthusquaddel schon blutig war — das kommt vor, wenn die Tiere hoch gegen das Antigen sensibilisiert sind —, erhält man eine zusätzliche Blutung. Im allgemeinen löst man die Blutung aus, indem man auch intravenös das homologe Antigen verabreicht. Man kann sie aber auch erhalten, und zwar, wie uns Horster und Müller berichten, wenn im Blut eine andersartige Antigen-Antikörperbildung vor sich geht. Sie sensibilisierten Tiere mit Pferde- und Schweineserum gleichzeitig; setzten sie nun mit einem der Seren die Hautvorbereitung und benutzten sie das andere zur intravenösen Auslösung, so erhielten sie die Blutungsreaktion in der Arthusquaddel ebenfalls.

Auch Bakterienfiltrate und Bakterienaufschwemmungen ergeben, wenn sie von shwartzmanaktiven Bakterien stammen, bei der Arthusquaddel eine Blutungsreaktion.

b) Die umgekehrte Arthusquaddel mit Sekundärerscheinung.

Eine Umkehrung der hämorrhagischen Arthusquaddel beschreibt Apitz. Deponierte er lokal Antikörper, indem er Serum von sensibilisierten Tieren nicht sensibilisierten intracutan spritzte, und gab er dann nach ca. 6 Stunden intravenös das dazugehörige Antigen, so konnte er in einzelnen Fällen an den Stellen, wo das Serum lag, eine Blutung erzielen. Eine sichere Anordnung, diese Blutung regelmäßig zu erhalten, konnte Apitz nicht geben.

IV. Theorien des Shwartzman-Geschehens.

a) Shwartzman.

Shwartzman glaubte mit seinen Versuchen die Toxinbildung von Bakterien erwiesen zu haben, für die eine solche Toxinbildung bisher noch nicht bekannt war. Durch diese Toxine soll bei der Hautvorbereitung das Gewebe eine latente Schädigung erfahren, die erst durch die Auslösung der Blutung vom Blut her manifest werden kann. Ein wichtiger Einwand gegen diese Auffassung ist, daß gerade die echten Toxinbildner, also Diphtherie- und Tetanusbazillen, shwartzmanaktive Eigenschaften nicht besitzen.

b) Hanger.

Hanger nimmt einen allergischen Verlauf der Blutungsreaktion an. Er glaubt, daß die shwartzmanpositiven Bakterien — er nennt besonders die gramnegativen — eine natürliche Antigenverwandtschaft besitzen, die durch einen Erreger der Nasen-Rachenflora, den Bazillus lepiseptikum, hervorgerufen wird. Leider gibt Hanger uns keine Vorstellung, wie, die Blutung dann ausgelöst werden soll.

c) Apitz.

Apitz lehnt sowohl die primäre toxische Schädigung als auch eine allergische Vorbereitung ab. Nach ihm muß es schon im normalen Blut einen kreisenden Reaktionskörper geben, der bei der Shwartzman-Reaktion verbraucht wird.

Dieser in begrenzter Menge im Blut kreisende Reaktionskörper bewirkt zusammen mit dem intracutanen Filtrat eine örtliche Umstimmung des Gewebes. Setzt man deshalb zu viele Primärreaktionen, so kann dieser hypothetische Reaktionskörper schon dadurch verbraucht werden, und eine Blutung ist dann bei intravenöser Injektion nicht mehr auszulösen. Bei der intravenösen Injektion komme es nämlich wieder zu einer Reaktion zwischen dem kreisenden Reaktionskörper und dem Filtrat; dieser intravasale reaktive Prozeß lasse die durch den lokalen Filtrat-Reaktionskörperprozeß bewirkte latente Schädigung des Gewebes

manifest werden, und zwar naturgemäß zunächst und am deutlichsten an den lokal vorbereiteten Hautstellen.

V. Arbeitshypothese und Fragestellung.

a) Hypothese.

Auf Grund dieser vielfältigen Literaturberichte und eigener Erfahrung sind wir darangegangen, eine Arbeitshypothese zu schaffen, mit der wir die vorliegenden Resultate erklären können und die wir durch Versuche stützen wollen.

Wir halten das Shwartzman-Phänomen für ein Zellgeschehen (angreifend in erster Linie an den Gefäßendothelien), das sich aus zwei Prozessen zusammensetzt:

1. einen allergischen bzw. parallerischen, wobei wir unter Parallergie eine Antigenverwandtschaft verstehen, die die shwartzmanpositiven Bakterien untereinander aufweisen.

2. einen unspezifischen, dessen Natur nicht sicher ist, wahrscheinlich aber auf einer Kolloidwirkung beruht, und zwar auf groben Kolloidverschiebungen bei der intravenösen Injektion. Es ist auch möglich, daß dieser unspezifische Vorgang verschiedener Art sein kann oder durch einen spezifischen Vorgang zu ersetzen ist, das wichtigste dabei ist ein zusätzlicher belastender Einfluß auf die Zelle.

Zu 1: Mit Shwartzman eine Toxinwirkung anzunehmen, ist uns besonders deshalb nicht möglich, weil die echten Toxinbildner nicht shwartzmanaktiv sind. Dagegen sind die Hanger'schen Befunde nicht zu übersehen, der durch künstlich gesetzte Infektion mit den Bakterium lepiseptikum eine „Allergie" gegen viele gramnegative Kokken erhalten konnte. Wir würden diesen Vorgang lieber als Parallergie bezeichnen. Es sprechen ja aber auch noch andere Befunde dafür, daß eine Allergie bei dem Shwartzman-Phänomen eine Rolle spielt. Die Versuchstiere sind dieselben, wie wir sie bei den Allergieversuchen verwenden, in erster Linie Kaninchen; Tiere, die nicht allergisch reagieren, sind auch für die Shwartzman-Versuche nicht zu verwenden. Tuberkulin wirkt nur dann shwartzmanaktiv, wenn die Tiere einen tuberkulösen Prozeß durchgemacht haben. An alten Tieren ist das Phänomen leichter auszulösen, weil die Wahrscheinlichkeit einer Auseinandersetzung des Organismus mit bakteriellen Antigenen größer ist. Das Bild der Lepiseptikumquaddel und der Arthusquaddel erscheint uns nicht nur morphologisch, sondern auch wesensgleich. Der Einwand, daß die Typhosusquaddel kein allergisches Bild biete, ist mit der Annahme einer entfernteren Antigenverwandtschaft zu entkräften.

Nehmen wir nun einen natürlichen — (gerade das Kaninchen zeigt ja überhaupt hier ein besonderes Verhalten, siehe Baktericidine etc.) — oder erworbenen Antikörperspiegel im Organismus an, so bewirken wir

mit der lokalen Filtrat-Antigen- bzw. Parantigenverabreichung eine Antigen-Antikörperbindung, die bei dem Überfluß des lokal verabreichten Antigens hier nicht nur an den leicht abzugebenden, sondern auch an den sessilen Antikörpern der Zellen angreifen muß. (Unter Parantigenen verstehen wir Antigene, die mit dem spezifischen Antigen, gegen das der Körper einen spezifischen Antikörper gebildet hat, so eng verwandt sind, daß auch sie mit diesem Antikörper eine Bindung eingehen können. Es ist dies also ein Vorgang, der etwa der Paragglutination entsprechen würde.) Es kommt also zur Bildung zellständiger Antigen-Antikörper-Komplexe. Die so beschäftigte Zelle ist als belastet zu betrachten. Die primäre Inkubationszeit (2 Stunden) ist dann die Zeit, die die Zelle zur Resorption des Antigens und zur Koppelung an den Antikörper braucht; die Bereitschaft der Zelle zur Blutungsreaktion erlischt, wenn der Antigen-Antikörper-Komplex aus der Zelle verschwunden ist, mag dies nun durch intracelluläre Verdauung oder durch Abgabe an die Blutbahn geschehen. Liegt dieses Antigen-Antikörperpräcipitat, wie uns Shwartzman gezeigt hat, durch intracutane Injektion zwischen den Zellen und nicht in der Zelle, so kommt es nicht zur Reaktion. Wir erhalten diese auch dann nicht, wenn durch einen raschen Abtransport des intracutanen Filtrates die Zelle nicht in der Lage ist, die Antigene aufzunehmen; das haben Horster und Müller an der Appendix gezeigt, wobei die Schwierigkeit darin bestand, daß das Filtrat in einer Form zu verabreichen war, in der es lange genug lokal wirken konnte, und das haben wir bei unseren jetzigen Versuchen am Ohr erlebt, wo die Reaktion wegen des raschen Abtransportes bei der starken Gefäßentwicklung im Ohr schwerer zu erhalten war. Daß wirklich ein schneller Abtransport erfolgte, beweisen Beobachtungen am Ohr bei mit Farbstoff versetzten Filtraten.

Zu 2: Im Bereich dieser nun durch die Antigen-Antikörperbindung belasteten Zellen ist die Shwartzman-Blutung auszulösen, wenn eine weitere Belastung auf die Zellen einwirkt. Diese Belastung kann bestehen in einer intravenösen Verabreichung von Filtrat oder Bakterienaufschwemmung, in einer Antigen Antikörperpräcipitatgabe, oder sie kann auch durch nicht bakterielle Substanzen (Agar, Stärke) erfolgen.

Ob diese sekundäre Belastung nun einheitlicher Natur ist und nur auf den Kolloideigenschaften der auslösenden Stoffe beruht oder verschiedener Natur sein kann, ist nicht klar. Vielleicht genügt schon eine Stauung, um eine Shwartzman-Blutung auszulösen, jedenfalls genügt sie, um in einer vorbereiteten Hautstelle Blutungen auszulösen, die makroskopisch das Bild einer positiven Blutungsreaktion zeigen; dieses Bild auch mikroskopisch zu beschreiben, wird eine Aufgabe des experimentellen Teiles sein. Es ist dabei zu fragen, ob der durch die Stauung bedingte Sauerstoffmangel ein wirksamer Auslösungsfaktor ist.

Es erhebt sich die Frage, wie wir nun die Wirkung nicht bakterieller Stoffe, die als hautvorbereitend beschrieben sind, zu erklären vermögen.

Bei Eiweißen, die antigene Wirkung besitzen, ist der Vorgang der gleiche; hierher gehört also die Vorbereitung mit artfremden Eiweißen bei sensibilisierten Tieren.

Wir können aber auch weiterhin annehmen, daß der lokale Reiz der nichtbakteriellen Substanzen die unspezifische Zellbelastung der sonst intravenös gegebenen Kolloide übernimmt. Er müßte dann in der Richtung wirken, daß die belastete Zelle ihre freien Antikörper abstößt und nur die sessilen behält. Kommt nun durch eine intravenöse Injektion Antigen — denn in diesem Fall ist die Auslösung nur durch Filtrat beschrieben — in den Organismus, so sind die unbelasteten Zellen durch Abstoßen ihrer freien Antikörper in der Lage, das Antigen von sich fernzuhalten; an den belasteten Zellen, die sich in dieser Art nicht wehren können, kann das Antigen nun aber angreifen und durch zellständige Antigen-Antikörperbindung die Zelle weiterbelasten, sodaß eine Zellschädigung manifest werden bzw. überhaupt erst eintreten kann.

Auch von Riehm werden solche Annahmen gemacht. Schädigte er ein sensibilisiertes Tier unspezifisch mechanisch durch Kontusion des Auges oder durch einen Staphylokokkeninfekt und gab er nach dem Abheilen dieser Schädigung das spezifische Antigen, so erhielt er eine allergische Uvetis bzw. Konjunktivitis. Er erklärt sie auch mit einer Verarmung der geschädigt gewesenen Zellen an abstoßbaren Antikörpern, so daß nun an den sessilen Antikörpern dieser Zellen die allergische Reizung angreifen und in Erscheinung treten kann.

b) Verlauf eines normalen Shwartzman-Versuches in verschiedenen Zeitabschnitten.

Wir wollen nun kurz über eine Reihe von Versuchen berichten, die aber nur als Tastversuche zu werten sind, um in großen Zügen unsere theoretischen Vorstellungen zu prüfen. Die uns tauglich erscheinenden und Erfolg versprechenden werden wir in erweiterter Fragestellung und an größerem Tiermaterial geprüft in einer weiteren Arbeit mitteilen. Es sollen hier also keine endgültigen Ergebnisse vorgetragen werden — biologische Versuche sind keine Reagenzglasversuche, die man mit einem Versuch erhärten kann, man muß sie mit möglichst großem Material unterbauen, damit man nicht Zufällen zum Opfer fällt —; sondern wir wollen eine Fragestellung geben und den Weg zeigen, auf dem wir diese Fragen zu lösen hoffen.

Zu Beginn dieses Teiles wollen wir den Verlauf einer positiven Blutungsreaktion wiedergeben, wie er am Kaninchen Nr. 350 verlief:

Dieses Tier erhielt zur Vorbereitung, nachdem die Bauchhaare vorher rasiert waren, an jeder Bauchseite drei Hautquaddeln und Typhusfiltrat, eine weitere Quaddel wurde an der Innenseite des linken Ohres gesetzt. Zu jeder Quaddel wurde 0,1 ccm Filtrat genommen. Dieses Filtrat war

mit Kongorot etwas angefärbt. Es scheint diese Färbung keinen wesentlichen Einfluß auf den Verlauf zu haben, wir können uns aber dann besser über das Verhalten des Filtrates unterrichten, so sehen wir z. B. an den Ohrquaddeln, daß ein Teil des gefärbten Filtrats schnell in den Gefäßscheiden abfließt.

24 Stunden später erhielt dieses Tier zur Auslösung der Reaktion 2 ccm Filtrat in eine Ohrvene, nachdem vorher eine Primärquaddel excidiert worden war. Die übrigen Quaddeln wurden in gewissen Zeitabständen herausgeschnitten. Nach ca. 3 Stunden war die Reaktion makroskopisch schwach positiv. Wir nahmen absichtlich ein Tier mit schwächerer Reaktion, weil wir dann an den histologischen Bildern mehr Einzelheiten erkennen können, denn bei starkem Ausfall wird das Bild ganz von der Blutung beherrscht, die alle anderen Vorgänge verdeckt.

Die Primärexcision.

Das makroskopische Bild der steilrandig gesetzten Primärquaddeln ergab nach 24 Stunden durchwegs eine flache, nicht ganz pfennigstückgroße Infiltration und leichte ödematöse Schwellungen ohne makroskopisch irgendwie erkennbare Blutungen. Eine dieser Primärquaddeln wurde vor der intravenösen Reinjektion excidiert. Sie ergab im mikroskopischen Schnitt in der Subkutis eine ziemlich ausgedehnte leucocytäre Infiltration; die Leucocyten verteilen sich ziemlich regellos und diffus zwischen den etwas auseinandergedrängten Bindegewebsfasern, und zwar überall etwa gleich stark im ganzen Bereich des Quaddelbezirkes; zentral läßt sich eine geringe Häufung der Leucocyten nachweisen. Die Bindegewebsfasern sind durch eine deutliche, allerdings nicht allzu stark ausgeprägte Ödembildung auseinandergedrängt und an vielen Stellen etwas verquollen, sodaß statt der feinen fibrillären Faserzüge eher breite Faserbände entstanden sind. Die Gefäße sind, soweit sie im Schnitt getroffen wurden, sowohl in den Zentralpartien als auch besonders zu den Randzonen hin weit und mit roten Blutkörperchen gefüllt. In der Wand der kleinen Gefäße, besonders der Venen, sind leucocytäre Infiltrate bzw. auf Durchwanderung begriffene Leucocyten anzutreffen. Vereinzelte Endothelien erscheinen mitunter etwas heller und schlechter färbbar, ihre Kerne leicht verquollen. Eine Randstellung der Leucocyten in den Gefäßen ist nur noch in geringem Ausmaße vorhanden, Thrombenbildungen sind nirgends anzutreffen. Die ins Gewebe ausgetretenen Leucocyten sind durchwegs noch gut erhalten, vereinzelt sind untergehende Formen mit Kerntrümmern anzutreffen. Das Bindegewebe zeigt eine gewisse Reaktion, Fibroblasten und Histiocyten zeigen Zunahme des Kernvolumens; teilweise sind große, runde histiocytäre Wanderzellen anzutreffen.

Die Sekundärerscheinungen.

Nach der intravenösen Erfolgsinjektion wurden nun in kurzen Zeitabständen weitere Quaddeln excidiert und untersucht. Die Excisionen erfolgten nach 10 Minuten, nach 30 Minuten, nach $1^1/_2$ Stunde, nach $2^1/_2$ Stunden und nach 8 Stunden (vom Zeitpunkt der intravenösen Injektion an gerechnet). Es soll in folgendem kurz zusammenfassend über das Bild, das sich aus den einzelnen Phasen ergab, berichtet werden.

Die 10-Minuten-Excision zeigt keine erkennbaren Veränderungen gegenüber der reinen Primärquaddel. Ödembildungen und Faserverquellungen sind keinesfalls stärker geworden, die leucocytären Infiltrate sind in gleicher Anordnung und Stärke anzutreffen. Besonderheiten im Gefäßinhalt oder in den Gefäßwänden, die über das Maß des oben Beschriebenen hinausgehen, fehlen ebenfalls. Die nach 30 Minuten excidierte Quaddel zeigt wiederum annähernd das gleiche Bild, nur fällt hier eine stärkere Leucocytenansammlung auf; die zwischen den Faserzügen liegenden Leucocytenmengen sind bedeutend zahlreicher und zeigen auch etwas stärkere Zerfallserscheinungen. Es dürften dies jedoch wahrscheinlich nur etwas stärker ausgeprägte und mit der intracutanen Injektion zusammenhängende Primärerscheinungen sein; außer dieser quantitativen Leucocytenvermehrung finden sich nämlich keine qualitativen Unterschiede den oben beschriebenen Quaddeln gegenüber; Gefäßverhalten und histiocytäre Reaktion sind immer noch die gleichen.

Ein hiervon deutlich unterschiedenes Bild zeigt nun die nach $1^1/_2$ Stunden erfolgte Excision. Hier ist im Schnitt zufällig ein querverlaufendes kleines Gefäß, eine Vene, über eine sehr lange Strecke hin getroffen. Auffallend ist zunächst einmal in dieser Vene, aber auch in einer ganzen Reihe anderer kleiner Gefäße, eine ungeheuere intravasale Leucocytenansammlung; teilweise zeigen diese intravasalen Leucocyten offensichtlich Zerfallserscheinungen mit kleinen Chromatintrümmern. Wir möchten deshalb annehmen, daß es sich hier um eine Art Leucocytenthromben handelt, allerdings müßte diese Annahme noch durch genauere Fibrinfärbemethoden erhärtet werden. Eine ebenso beträchtliche Zunahme zeigen die leucocytären Infiltrate, die schon zum Teil bei der primären Reaktion in den Gefäßwänden anzutreffen waren. Ferner finden sich jetzt ganz ausgedehnte leucocytäre Zellmäntel um die Gefäße herum. Auch hier sind verstärkte Verfallserscheinungen feststellbar. Ebenso ist eine Leucocytenanreicherung in den Gewebsspalten festzustellen. Das ganze Gewebe erscheint bedeutend aufgelockert im Sinne eines interstitiellen Ödems, die Fasern erscheinen dagegen nicht wesentlicher verquollen. Besonders bemerkenswert ist, daß in diesem Stadium der einwandfrei verstärkten Reaktion noch k e i n e Blutungen vorhanden sind.

Die nach $2^1/_2$ Stunden excidierte Quaddel zeigt annähernd die gleichen Verhältnisse wie die vorher beschriebene. Auch hier der einfachen

Primärreaktion gegenüber ungeheuere intravasale Leucocytenmengen, wahrscheinlich sogar Leucocytenthromben, starke leucocytäre Gefäßwandinfiltrate, deutlich interstitielles Ödem und nun schon in der Umgebung einzelner mit Leucocytenmengen strotzend gefüllter Gefäße kleine Blutextravasate.

Auf der vollen Höhe der typischen Shwartzman-Reaktion stehend erwies sich die nach 8 Stunden excidierte Quaddel. Hier waren schon makroskopisch einwandfreie Blutungsreaktionen erkennbar. Histologisch zeigte sich das immer wieder beschriebene Bild mit intravasalen und perivaskulären Leucocytenansammlungen, starken Zerfallserscheinungen an den Leucocyten, ausgedehnten in das ödematöse Interstitium erfolgten Blutungen. Bemerkenswert ist, daß in den 3 letzten Quaddeln, also von der $1^1/_2$-Stunden-Grenze und vom Beginn der starken intravasalen Leucocytenansammlung ab, die Randgefäße, die außerhalb des Quaddelbereiches liegen, deutlich erweitert und gestaut erscheinen. An den Gefäßendothelien konnten bei einfacher morphologischer Betrachtung mitunter Verquellungen und schlechtere Kernfärbbarkeit beobachtet werden. Bei der letzten typischen Shwartzman-Quaddel war an den verschiedensten Stellen der Zusammenhang des Endothelverbandes aufgelöst, sodaß hier der Eindruck von kleinen Gefäßrupturen besteht.

Die in dieser Form bisher nicht durchgeführte kurzfristige Stufenuntersuchung gleich nach der intravenösen Injektion (Apitz beschreibt frühestens den Fünfstundeneffekt) ergibt nach der bisherigen Beobachtung also zunächst einen offensichtlich nach etwa $1^1/_2$ Stunden in der Gefäßwand beginnenden Prozeß mit leucocytären Infiltraten, dann eine reichliche intravasale, thrombenartige Leucocytenansammlung, der erst nach einiger Zeit die Blutung folgt. Es erhebt sich die Frage, ob die Blutung dann überhaupt nicht nur eine zwar häufige, aber doch nur sekundäre und nicht wesentliche Erscheinung ist. Im vorliegenden Falle fehlten Nekrosen. Auch Apitz schreibt schon, daß diese wohl nur eine Folge der schweren Zirkulationsstörungen seien und infolgedessen bei leichteren Blutungen fehlen können.

c) Fragestellungen und Versuche.

1. Mikroskopisches Bild der Blutung in die gestaute Primärquaddel.

Es ist im Laufe dieser Arbeit einmal die Frage aufgeworfen worden, wie eine primäre Stauungsfiltratquaddel, die makroskopisch den Eindruck einer positiven Shwartzman-Reaktion macht, auf dem mikroskopischen Schnitt aussieht. (Gedacht war dabei an die mögliche Auswirkung des Sauerstoffmangels bei der Stauung auf die durch die primäre Injektion belasteten Endothelien, also an eine absolut un-

spezifische Auslösungsmöglichkeit der Blutung.) Wir gingen dabei folgenden Weg: Rasierte Bauchhaut eines Kaninchens wurde in Form eines kleinen Säckchens ziemlich fest abgebunden. In diese abgebundene Haut wurde nun eine Filtratquaddel gesetzt. Nach 6 Stunden war diese Haut stark ödematös verquollen, gestaut und blaurot verfärbt. Sie bietet nun mikroskopisch folgendes: Der abgebundene Bezirk zeigt zunächst ein ungeheueres interstitiell entwickeltes Ödem, offensichtlich ein reines Stauungsödem ohne wesentliche Faserverquellung. Bemerkenswert ist, daß Leucocyten kaum ausgewandert sind. In den gestauten Gefäßen sind intravasal und in den Gefäßwänden kleine leucocytäre Ansammlungen an verschiedenen Stellen zu erkennen. Gefäßendothelien sind durchwegs deutlich erkennbar, stärkere Blutungen sind jedoch nicht nachzuweisen. Dieser Versuch müßte wiederholt werden, und zur stärkeren Prüfung und Belastung der Gefäße mußte die Stauung gelöst und dann erst nach einiger Zeit excidiert werden.

2. Kolloidauslösung des Shwartzman-Phänomens.

Wir haben gesehen, daß neben den bakteriellen Stoffen, die die Blutung auslösen können, auch ein in vitro entstehendes Antigen-Antikörpergemisch wirksam sein kann; ja, es waren sogar Agar und Stärke als auslösend beschrieben worden. Ist der unspezifische Auslösungsvorgang nun vielleicht überhaupt an kolloide Eigenschaften der auslösenden Stoffe gebunden?, denn auch die Eiweiße der Filtrate und das Antigen-Antikörpergemisches kann man entweder als Kolloide betrachten oder von ihnen begründet annehmen, daß sie im Blut kolloide Umsetzungen bewirken (Thrombocytensturz (Horster), Verschiebung der Plasmaeiweißkörper, Komplmentschwund etc. würden in diese Richtung weisen).

Wir haben also mit einigen Kolloiden die Auslösung der Reaktion versucht; so mit Agar, Stärke, Gummiarabicum, Casein. Einen wirklichen Erfolg konnten wir bisher nicht erzielen, wir haben aber das Gefühl, als ob sich in dieser Richtung etwas finden lassen müßte, denn die vorbereitete Haut zeigte in allen Fällen eine vermehrte Rötung und Schwellung. Wir werden diese Versuche mit größeren Kolloidgaben wiederholen müssen. Einen weiteren Hinweis, daß dabei aber in der vorbereiteten Haut im Sinne einer beginnenden Shwartzman-Reaktion etwas geschieht, erhalten wir bei einem weiteren Versuch.

3. Prüfung der Kapillardurchlässigkeit nach Menkin.

Bier und Planet haben an Shwartzman-Tieren die Kapillardurchlässigkeit im vorbereiteten Gewebe und nach intravenöser Injektion nach der von Menkin angegebenen Trypanblau-Methode untersucht. Wir haben die Fragestellung etwas erweitert und untersuchten das Ver-

halten von Primärquaddeln und allen möglichen anderen Quaddeln. (In erster Linie von sekundär blutungsauslösenden Mitteln wie Casein, Gummiarabicum, Stärke, Agar; aber auch von Salzsäure und Natronlauge.) Wir konnten bei allen diesen ebenso wie bei mit shwartzmanaktiven Stoffen erzeugten Primärquaddeln nach der intravenösen Trypanblauinjektion eine vermehrte Blauausscheidung in den Quaddeln feststellen. Anders verhielten sich die mit shwartzmanaktiven Stoffen gesetzten Quaddeln, wenn man 6 Stunden nach der intravenösen Auslösung des Shwartzman mit Filtrat oder auch bei Auslösungsversuchen mit Casein, Gummi, Agar, Stärke, das Trypanblau intravenös verabreichte. Es wurde dann nicht vermehrt in den Quaddeln ausgeschieden, sondern im Gegenteil, die Quaddelbezirke bleiben dann sämtlich heller als die übrige Haut, auch wenn die starke Hämorrhagie des Shwartzmans nicht ausgelöst werden konnte. Dies spricht wieder dafür, daß auch bei den Auslösungsversuchen mit Kolloiden in den vorbereiteten Hautstellen etwas Gleichgerichtetes geschehen muß, wenn dieser Vorgang auch nicht so stark ist, daß durch ihn eine Blutung ausgelöst werden kann. Es ist möglich, daß für dieses Hellerbleiben der vorbehandelten Haut eine Zirkulationsstörung oder Gefäßsperre, wie sie z. B. durch die im Absatz V b geschilderten Leucocytenthromben verursacht werden könnte, anzunehmen ist. Dieses Verhalten ist ein zweiter Grund, aus dem wir die Versuche mit Kolloiden fortsetzen wollen. Da wir bei unseren Trypanblauversuchen anscheinend zu anderen Resultaten kommen wie Bier und Planet, werden wir auch sie an einem größeren Material überprüfen.

4. Verhalten von Stärke im Organismus und Gewebe.

Horster und Müller haben schon beschrieben, daß der Shwartzman an der Appendix deshalb so schwer auszulösen war, weil das Filtrat so schnell wegtransportiert wurde und deshalb die Zelle nicht präparieren konnte, sie fanden dabei aber Blutungen in den regionalen Lymphknoten, in die das Filtrat abgeschwemmt war. Wir hatten nun am Ohr auch den Eindruck, als ob der schnelle Abtransport eines Teiles des Filtrates, den wir bei Versuchen am Ohr mit angefärbtem Filtrat gesehen hatten, die Shwartzman-Reaktion schwächer ausfallen läßt; deshalb versuchen wir, das Filtrat z. B. mit Agar lokal besser fixieren zu können; darüber hinaus haben wir uns gefragt, wie sich überhaupt eine Quaddel aus gut abbaufähigen Stoffen an der Ohrhaut und an der Bauchhaut verhält. Wir wählten dazu Stärkequaddeln. Stärke intravenös gespritzt (20 ccm 20prozentige Lösung) ist im Blut schon nach kurzer Zeit nicht mehr nachzuweisen. In einem Fall war die Stärke nach 15 Minuten aus dem Blut verschwunden, in einem anderen konnten wir nach 10 Minuten noch Erythrodextrine im Blut nachweisen, bei der nächsten Blutentnahme, die wir erst nach 25 Minuten vornahmen, waren Stärkeprodukte mit Jod nicht mehr nachzuweisen. In

der Bauchhaut konnten wir die Stärke in den Quaddeln nach 6 Stunden und 40 Minuten noch sicher nachweisen, in den Ohrquaddeln gelang uns der Nachweis der Stärke schon nach 2 Stunden nicht mehr. Die ungleich größere Blutgefäßausbildung in den Ohren ist sicher mit diesem Befund in Zusammenhang zu bringen, der Abbau und der Abtransport der Stärke kann in dem gut durchbluteten Organ besser ablaufen. Dies erklärt die oft nicht so gleichmäßig auszulösende Reaktion an den besser durchbluteten Zonen und die Wichtigkeit, immer streng intracutan zu injizieren.

5. Shwartzman-Versuch an der Cornea.

Das Shwartzman-Phänomen ist bisher nur an durchbluteten Geweben beschrieben worden, da die Blutung ja das Bild beherrscht und die Annahme einer Endothelschädigung naheliegend ist. Gibt es nun aber auch ein Shwartzman-Äquivalent an nichtdurchbluteten und gefäßlosen Geweben, also an der Hornhaut? Wir setzten einem Kaninchen eine vorbereitete intracorneale Injektion. Um eine zu schnelle Wegdiffusion des Filtrates zu vermeiden, ritzten wir die Cornea an und legten ein mit Filtrat getränktes Läppchen in das Auge, das wir zubanden. Die intravenöse Injektion löste keinerlei Reaktion an der Cornea aus, die das Primärgeschehen verstärkte.

6. Shwartzman-Äquivalent am blutleeren Ohr.

Es wurde von allen Untersuchern gesagt, daß die massige Blutung in die vorbereitete Hautstelle bei positivem Ausfall der Shwartzman-Reaktion die Beurteilung und die genauere Beobachtung erschwere. Gelingt es nun, die zur Hautblutung nötige Endothelveränderung am blutfreien Organ zu erzeugen, wenn man die auslösende Ursache (Filtrat, Stärke) intraarteriell wirken läßt?

In einer vorbereitenden Operation schaffen wir uns am Kaninchen ein „Doppelstielohr". Die Arterie und Vene aurikularis posterior genügen zur Versorgung des Ohres mit Blut. Wir präparieren diese beiden Gefäße auseinander und lassen jedes auf einem schmalen Stiel stehen, das übrige Ohr wird durchtrennt. Das Ohr hängt dann also an zwei Knorpelhautstielen, wobei in dem einen die Arterie, in dem anderen die Vene liegt. Ist dies nun verheilt, so kommen wir zum eigentlichen Versuch. An dem voroperierten Ohr werden die Vorbereitungsquaddeln gesetzt. Dann werden nach etwa 20 Stunden die beiden Stiele abgeklemmt und an dem Ohrrand die Venen geöffnet. Von der Arterie aus wird dann das Blut mit physiologischer Kochsalzlösung aus dem Ohr ausgespült, die Randvenen werden wieder geschlossen und Filtrat oder Stärke wird intraarteriell nachgespritzt und 3 Stunden wirken gelassen. Dann excidieren wir eine der vorbereiteten Ohrquaddeln und stellen den Kreislauf wieder her, damit wir sehen können, was an den vorbereiteten

Stellen geschieht, in die nun wieder Blut einfließen kann. Wir haben damit zwei Untersuchungsmöglichkeiten, einmal die Quaddel vor und zum anderen Mal nach der Wiederherstellung des Kreislaufes. Zur weiteren Kontrolle, ob sich an dem Tier überhaupt ein Shwartzman-Phänomen auslösen läßt, haben wir noch eine Hautquaddel gesetzt, die wir durch intravenöse Injektion ins andere Ohr zu beeinflussen suchen.

Anfangs suchten wir ohne Voroperation auszukommen, jedoch thrombosierten uns dann die Gefäße und wir konnten den Kreislauf nicht wieder herstellen, und als es uns einmal glückte, reagierte das Tier nicht shwartzmanpositiv. Zu Ergebnissen sind wir mit diesen Vorversuchen, die an alten, sonst unbrauchbaren Tieren zur Prüfung der Methode vorgenommen wurden, noch nicht gekommen.

7. Kollloidauslösung der Blutung in der Arthusquaddel.

Da wir die Blutung in der Arthusquaddel nach Filtratgabe für einen dem Shwartzman wesensgleichen Vorgang halten, wollen wir versuchen, ob die Blutung in der Arthusquaddel nicht auch durch Agar, Stärke und andere Kolloide auslösbar ist.

8. Versuch am umgekehrten Arthus.

Apitz hat Blutungen in einer umgekehrten Arthusquaddel erzielen können. Normalen Kaninchen spritzte er lokal Antikörper in Form des Serums von einem sensibilisierten Tier. Wenn er dann intravenös das spezifische Antigen verabreichte, erhielt er bisweilen Blutungen. Wir glauben nun, daß dieser Vorgang nicht mit dem Shwartzman-Phänomen, sondern nur mit der primärblutigen Arthusquaddel zu vergleichen ist. Es findet genau wie bei der Arthusquaddel zwischen dem lokal deponierten Immunserum und dem intravenös verabreichten Antigen eine Antigen-Antikörperbindung statt, die genau wie die Arthusquaddel auch einmal primär bluten kann; deshalb besteht wahrscheinlich auch keine Möglichkeit, diese Blutung gesetzmäßig auszulösen, wie ja auch Apitz beschreibt. Wir werden nun versuchen, an diesen allergischen Geschehen noch weiter unspezifisch anzugreifen und die fehlende zusätzliche Belastung mit intravenöser Verabreichung von Filtrat zu erreichen versuchen. Vielleicht ist dann die Blutung gesetzmäßiger zu erhalten, denn die von Apitz angeführte Versuchsanordnung besagt ja zunächst nur, daß das gleiche wie bei einer Primärreaktion geschieht, nämlich eine Antigen-Antikörperbindung; es fehlt aber noch die weitere zusätzliche Zellbelastung, die wir zum Beispiel mit Filtrat oder Agar erreichen könnten.

9. Frage nach einem Reaktionskörper.

Von Apitz wird zur Auslösung der Blutung in der vorbereiteten Hautstelle ein Prozeß zwischen einem hypothetischen Reaktionskörper

und dem auslösenden Stoff angenommen. Gibt es diesen Reaktionskörper oder kann der auslösende Stoff als solcher wirksam sein? Wir wollen diese Frage wieder mit dem Doppelstielohr zu lösen versuchen. Die Voroperation ist die gleiche wie bei Versuch 6. Die bei der Voroperation schon einmal durchtrennten Randvenen werden wieder eröffnet, die Stiele abgeklemmt, das Gefäßsystem mit physiologischer Kochsalzlösung durchspült, ein auslösender Stoff wird nachgespritzt und kann eine Stunde wirken, dann wird er mit Kochsalzlösung durch Spülung entfernt, die Randvenen werden wieder geschlossen und der Kreislauf hergestellt. Gelingt es uns, die Blutung auf diese Art zu erhalten, so ist der Nachweis erbracht, daß der auslösende Stoff als solcher wirksam ist. Filtrat wollen wir in diesem Fall zur Auslösung nicht verwenden, denn da wir glauben, daß das Filtrat mit dem vorausgesetzten Antikörper des Kaninchens eine Koppelung eingehen kann, so könnte dieser Antigen-Antikörperkomplex als größeres Eiweißmolekül ein wirksameres Kolloid sein als das ursprüngliche Filtrat.

10, Shwartzman-Reaktion am leucocytenfreien Tier.

Wir haben in unseren histologischen Bildern immer wieder die Leucocyten eine besondere Rolle spielen sehen, besonders kurz vor der Auslösung der Blutung füllen sie die Gefäße gleichsam wie Thromben aus. Versuche am leucocytenfreien Tier sollen uns nun zeigen, ob die Shwartzman-Blutung auch am leucocytenfreien Tier zu erhalten ist und wie sie dort verläuft.

Schlußbemerkung: Zum Schluß dieser Arbeit sei nochmals ausdrücklich darauf hingewiesen, daß unsere Annahmen zum Shwartzman-Geschehen für uns nur Arbeitshypothese sein sollen und beweiskräftige Versuche dazu noch nicht vorliegen. Wir haben nicht ohne Absicht manchmal fast primitive Annahmen gemacht und hoffen, diese leichter belegen und widerlegen zu können, als wir dies vielleicht bei einer Komplizierung der theoretischen Grundlage könnten. Diese Arbeit soll mit ihren Schlußzeilen nicht als abgeschlossen betrachtet werden, sie ist nur eine Vorarbeit für weitere und diesmal ausführlichere Experimente; sie soll uns hierfür eine Fragestellung geben.

Literaturverzeichnis.

Albus: Zentralbl. f. inn. Med. Jg. 58 Nr. 40, 1937.
Albus und Fischer: Ztschr. f. Immunitätsforschg. Bd. 92 H. 6.
Albus und Schwartz: Ztschr. f. Immfrsch. Bd. 93, 1938.
Aithoff, Dion und Dobkewitsch: C. r. Soc. biol. 1936 II.
Alechinski: C. r. Soc. biol. 1935 I.
Apitz: E. Zschr. f. exp. Med. Bd. 89 S. 699, 1933; The journal of immunolog. Vol. 29 Nr. 5; Ztschr. f. Krebsforsch. Bd. 40 S. 50.
Bier: C. r. Soc. biol. 1933 I.
Bock: Zbl. f. Bakt. I Orig. 125, S. 435, 1932.
Bordet: C. r. Soc. biol. 1933 II S. 572; 1931 I S. 1251; 1933 III S. 574; 1934 III S. 836; 1934 II S. 557; 1935 I S. 1255.
Boquet: C. r. Soc. biol. 1935 II S. 56.
Burnet: Journ. of Pathol. et Bakt. 1931 Heft 3.
Cassuto: Lo Sperimentale 1935 Bd. 87.
Crohn: Kgzbl. Heft 3 S. 207, 1938.
Cohn: Klin. Wschr. 1931 S. 452.
Debonera, Tzortzakis und Falchetti: C. r. Soc. biol. 1932 I S. 24.
Ecker: Journ. inf. Dis 62, S. 1, 1938; Kgzbl. 95 S. 96, 1938.
Eustatziou, Papesco und Stamatesco: C. r. Soc. biol. 1935 II S. 619.
Freund und Wilson: Soc. f. exp. Biol. proc. Bd. 31, 1933.
Frisch: Arch. int. Med. 46, S. 410, 1930.
Gerber: Arch. of Path. 21, S. 331, 1936.
Gerlach: Verh. d. dtsch. Path. Ges. 1925.
Gratia und Linz: C. r. Soc. biol. 1931 I S. 1290; 1931 II S. 234; 1931 II S. 1579; 1931 III S. 238; 931 III S. 425; Annales Pasteur. 49 S. 131, 1932.
Groß: Ztschr. f. Bakt. 122 S. 96.
Hitschcoek, Camero und Swift: J. of exper. Med. 59 Nr. 3, 1934.
Horster und Müller: Verh. d. dtsch. Path. Ges. 1937.
Horster: Klin. Wschr. 1938 Nr. 46.
Hanger: Proc. Soc. biol. a. Med. 1927/28 Bd. 25 S. 775 und Bd. 25 S. 230.
Karsner, Ecker und Jackson: Proc. f. exper. biol. a. med. Bd. 29 I S. 319.
Karsner und Moritz: J. of exper. Med. Bd. 60 Nr. 1, 1934.
Kielanowski und Selzer: C. r. Soc. biol. 1934 I S. 648; Nr. 26 S. 1140, 1934.
Klein: Soc. f. exper. Biol. proc. Vol. 29 Nr. 3 S. 195, 1931.
Koplik: J. of exper. Med. Bd. 65 S. 287, 1935.
Moritz: J. of exper. Med. Bd. 66 S. 603, 1937.
Moritz und Morley: Proc. f. exper. biol. a. med. Bd. 29 S. 321, 1931/32.
Moritz und Weir: J. of exper. med. Bd. 66 S. 755, 1937.
Menkin: Arch. Path. 1931 Bd. 12 S. 802.
Ogata: J. exper. Med. Bd. 63 S. 59, 1936.
Plaut: Ztschr. f. Immun.-Forschg. Bd. 83 S. 490, 1934.

Riehm: Med. Klin. 1934 Nr. 40/41; Arch. f. Augenheilkunde Bd. 108 S. 447, 1934; Ztschr. f. Immun.-Forschg. Bd. 82 S. 43, 1934; Klin. Monatsbl. f. Augenheilk. 1934 Bd. 92/Juni.

Sanarelli: Annales Pasteur. Bd. 38 S. 11, 1924.

Shwartzman: Proc. exper. Biol. a. Med. Bd. 25 S. 590, 1927/28; Bd. 26 S. 207, 1928/29; journ. exper. Med. Bd. 48 S. 427, 1928; Proc. exper. a. Med. Bd. 26 S. 131, 1928/29; Bd. 26 S. 843, 1928/29; Journ. exper. Med. Bd. 49 S. 539, 1929; Bd. 50 S. 513, 1929; Journal Inf. diss. Bd. 45 S. 283, 1929; Journ. exper. Med. Bd. 51 S. 571, 1930; Bd. 52 S. 781, 1930; Bd. 54 S. 1, 1931; Bd. 54 S. 711, 1931; Bd. 56 S. 291, 1932; Bd. 57 S. 859, 1933; Bd. 61 S. 359, 1935; Bd. 61 S. 383, 1935; Bd. 62 S. 621, 1933; Kgzbl. f. d. ges. inn. Med. Bd. 82 S. 444, 193; Klin. Wschr. 1930 II S. 1925 u. 1974.

Shwartzmann und Milaikowski: Proc. Coc. f. exper. biol. a. Med. Bd. 29 S. 737, 1931/32.

Sickles: J. of Immun. Bd. 20 S. 169, 1931.

Lebenslauf.

Als Sohn des Oberingenieurs Alfred Nitsche und seiner Ehefrau Paula geb. Weißflog wurde ich am 2. 3. 1913 in Chemnitz geboren. Dort bestand ich Ostern 1933 an der Oberrealschule — Annenstraße — das Abitur. Im S.-Semester 1933 begann ich in Jena Medizin zu studieren und legte dort im April 1934 die 1. ärztliche Vorprüfung ab. Ich studierte darauf ein Semester in Rostock, ein weiteres in Freiburg, ging dann in den Arbeitsdienst. Darauf studierte ich in meinem fünften Semester wieder in Rostock und bestand dort den 2. Teil der Vorprüfung. Die klinischen Semester studierte ich der Reihe nach je ein Semester an den Universitäten Würzburg, Leipzig, Heidelberg, Berlin und Jena. Nach dem 10. Semester ging ich in Würyburg ins Staatsexamen, das am 6. Dezember 1938 beendet war. Seit dem 28. Dezember 1938 bin ich als Praktikant am Pathologischen Institut der Universität Würzburg tätig.

Ehrenwörtliche Erklärung.

Ich versichere hiermit, keine anderen als die angegebenen Hilfsmittel benutzt zu haben.

Würzburg, im Februar 1939.

Wolfgang Nitsche.

Herrn Doz. Dr. E. Müller bin ich für das Thema der Arbeit und seine unermüdliche Unterstützung zu Dank verpflichtet. Herrn Doz. Dr. Horster danke ich für Hinweise, Literaturangaben und Auszüge sowie für die zu den Versuchen benötigten Filtratmengen, die er uns zur Verfügung stellte.